

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000289 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006156

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juni 2003 (12.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 27 294.8 19. Juni 2002 (19.06.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRUSS, Bernd**
[DE/DE]; Birkenweg 6, 88454 Hochdorf (DE). **GAISER,**
Marc, A. [DE/DE]; Bluecherstr. 2, 88046 Friedrichshafen
(DE). **BUSCH, Ulrich** [DE/DE]; Koehlesrain 84/4, 88400
Biberach 1 (DE). **JOST, Klaus** [DE/DE]; Am Käpfle 11,
88444 Ummendorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PREPARATIONS FOR THE INTRANASAL APPLICATION OF SELECTED CGRP ANTAGONISTS DERIVED
FROM AMINO ACIDS AND A METHOD FOR THEIR PRODUCTION

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN ZUR INTRANASALEN APPLIKATION AUSGEWÄHLTER, VON AMINOSÄUREN
ABGELEITETER CGRP-ANTAGONISTEN SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions for nasal application, comprising selected CGRP antagonists,
which are described in WO 98/11128, in addition to a method for their production.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen für die nasale Applikation, umfassend aus-
gewählte CGRP-Antagonisten, die in der WO 98/11128 beschrieben werden, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.



WO 2004/000289 A2

**Zubereitungen zur intranasalen Applikation ausgewählter,
von Aminosäuren abgeleiteter CGRP-Antagonisten
sowie Verfahren zu deren Herstellung**

5

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen für die nasale Applikation, umfassend ausgewählte CGRP-Antagonisten, die in der WO 98/11128 beschrieben werden, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

10 Die nachstehend mit (A) bis (CJ) bezeichneten Verbindungen besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen sehr gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien.

Folgende Verbindungen kommen, in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen
15 Säuren gelöst in Wasser, als Bestandteile der erfindungsgemäßen nasalen Applikationsformen in Frage:

- (A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- 20 (B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (C) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- 25 (D) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,
- (E) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- 30

- (F) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (G) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (H) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (K) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (L) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(tri-fluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidin-yl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (M) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (N) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (O) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (Q) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenylamino]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 5 (R) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin,
- (S) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 10 (T) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (U) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin,
- 15 (V) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,
- (W) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperidiny)carbonyl]-piperazin,
- 20 (X) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperaziny)carbonyl]-piperazin,
- (Y) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin,
- 25 (Z) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidiny]-piperidin,
- 30 (AA) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperaziny)-piperidin,

- (AB) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 5 (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 10 (AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(3,4-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- 15 (AG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AH) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- 20 (AI) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- 25 (AJ) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (AK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 30 (AL) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)carbonyl]-piperidin,

(AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

5 (AN) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AO) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

10

(AP) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

15

(AQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AR) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

20

(AS) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

25

(AT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,

30

(AU) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin,

(AV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

- (AW) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (AX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (AY) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (AZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- (BA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (BB) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (BC) 1-[N⁶-Acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (BD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (BE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BF) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BG) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin,

- (BH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BI) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin,
- (BJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BL) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (BM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (BN) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- (BO) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BP) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperazin,
- (BQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

- (BR) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin,
- 5 (BS) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (BT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,
- 10 (BU) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,
- (BV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- 15 (BW) 1-[N2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (BX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- 20 (BY) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 25 (BZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- 30 (CA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(CB) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

5 (CC) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(CD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

10

(CE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin,

15

(CF) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(CG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

20

(CH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin,

(CI) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin und

25

(CJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Gemische.

30

Stand der Technik

Die Verbindungen der voranstehend genannten Gruppe (A) bis (CJ) stellen hochwirksame CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Migräne dar, deren Applikation mittels

klassischer Darreichungsformen nicht auf oralem Wege möglich ist, da die Substanz sowohl als Wirkstoffbase als auch in Form ihrer Salze oral nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist.

- 5 Die orale Applikation eines Wirkstoffs stellt für den Patienten generell die praktikabelste Einnahmeform dar. Da akute Migräneanfälle häufig mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen, kann die orale Aufnahme eines Antimigränemittels jedoch erschwert oder sogar unmöglich sein.

- Bei einem akuten Migräneanfall ist es unerlässlich, dass die Wirkung des verabreichten
10 Medikamentes sofort oder zumindest sehr bald nach der Einnahme einsetzt, so dass das Erreichen wirksamer Plasmaspiegel kurz nach der Applikation von Vorteil ist. Die Möglichkeiten in diesem Zusammenhang wären die intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Gabe durch Injektionen. Diese komplexe Vorgehensweise, zumal mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden, ist jedoch zur allgemeinen Anwendbarkeit nicht
15 geeignet.

- Als Alternative zur Resorption über den Gastrointestinaltrakt bietet die Nasenschleimhaut eine für die Resorption von Arzneistoffen prinzipiell ebenfalls geeignete Oberfläche. Im Nasenepithel ist die Biotransformation von Arzneistoffen wesentlich geringer
20 ausgeprägt als im Gastrointestinaltrakt oder in der Leber, so dass mit einer schnellen Absorption geeigneter Wirkstoffe in den Blutkreislauf und dem Fehlen eines first-pass-Metabolismus zu rechnen ist. Unter diesen Voraussetzungen müßte die schnelle Erzielung hoher Plasmaspiegel ähnlich dem, der durch Injektionen erreicht wird, möglich sein.

- 25 Übliche nasale Anwendungen benötigen Treibmittel, um eine entsprechende Applikation zu gewährleisten. In der Regel sind handelsübliche Treibmittel Vertreter der Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe sowie der Fluorkohlenwasserstoffe, so dass entsprechende Formulierungen im Hinblick auf den Umweltschutz von Nachteil sind.

- 30 Wäßrige Formulierungen in Pump- oder Ventilsprays, die ohne Treibmittel anwendbar sind, müssen durch Zusatz von Konservierungsstoffen haltbar gemacht werden. Konservierungsstoffe sind jedoch häufig mit einem hohen Allergiepotential verbunden, weshalb Allergiker diese Arzneimittel nicht verwenden können. Zudem sind alle

zugelassenen Konservierungsmittel cytotoxisch und beeinträchtigen die Ziliarfunktion und dadurch auch die Clearance.

Ein weiterer Nachteil der nasalen Resorption von Wirkstoffen aus wäßrigen Lösungen ist deren pH-Wert-Abhängigkeit. Das optimale Milieu für die Zilien der Nasenschleimhaut liegt bei einem pH-Wert von 7 bis 9. Die maximale Resorption wird jedoch bei
5 einem pH-Wert unterhalb von 6 erreicht.

Problemstellung

10 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung einer schnell bioverfügbaren Formulierung für die eingangs erwähnten hochwirksamen CGRP-Antagonisten (A) bis (CJ), mit der das Problem der geringen oralen Verfügbarkeit umgangen wird. Die erfindungsgemäße Formulierung sollte zur Behandlung der akuten, bei Migräne sehr plötzlich eintretenden Schmerzzustände einen schnellen
15 Wirkungseintritt zeigen. Das bedeutet, dass eine rasche Aufnahme des Wirkstoffs und ein schneller Anstieg des Plasmaspiegels gewährleistet sein müssen. Dabei sollte die erfindungsgemäße Formulierung in einer Anwendungsform zur Verfügung stehen, welche auch die Verwendung bei nur sporadisch auftretenden Migräne-Attacken berücksichtigt. Weiterhin sollte die Anfälligkeit des wirksamen Agens für oxidative
20 Zersetzung während der gesamten Produkt-Lagerdauer im Sinne eines effektiven Sauerstoffschutzes berücksichtigt werden.

25

Beschreibung der Erfindung

Ein hoher Plasmaspiegel der Wirkstoffe (A) bis (CJ) und damit ein schneller Wirkungseintritt zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen innerhalb kürzester Zeit
30 läßt sich neben der intravenösen Gabe erfindungsgemäß über die Nase als Aufnahmeorgan realisieren.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschend gefunden, dass die eingangs erwähnten CGRP-Antagonisten (A) bis (CJ) in Form ihrer Salze mit

physiologisch verträglichen solubilisierenden Säuren, bevorzugt mit Salzsäure in Form der Hydrochloride, durch eine Darreichung über die Nase in ausreichendem Maße bioverfügbar gemacht werden können.

5 Ein erster erfindungsgemäßer Gegenstand ist somit eine pharmazeutische Zusammensetzung für die nasale Applikation in Form einer wäßrigen Lösung, umfassend

(a) 2% bis 25 % g/v, vorzugsweise 10% bis 20% g/v eines Wirkstoffs, ausgewählt aus der Gruppe (A) bis (G) bestehend aus

10

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

15

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

20

(C) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(D) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,

25

(E) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

30

(F) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(G) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (H) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 5 (I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- 10 (K) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (L) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(tri-fluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidin-yl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 15 (M) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 20 (N) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 25 (O) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 30 (Q) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenylamino]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,

- (R) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin,
- (S) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (T) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (U) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin,
- (V) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (W) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperidinyl)carbonyl]-piperazin,
- (X) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperazin,
- (Y) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin,
- (Z) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin,

- (AA) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- 5 (AB) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 10 (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- 15 (AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- 20 (AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- 25 (AG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- 30 (AH) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AI) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

5 (AJ) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

10

(AL) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)carbonyl]-piperidin,

15

(AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AN) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

20

(AO) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-bromphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

25

(AP) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

30

(AQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (AR) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- 5 (AS) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (AT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- 10 (AU) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin,
- 15 (AV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin,
- (AW) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 20 (AX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- 25 (AY) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 30 (AZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

- (BA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,
- 5 (BB) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- (BC) 1-[N⁶-Acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- 10 (BD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (BE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 15 (BF) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 20 (BG) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin,
- 25 (BH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BI) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin,
- 30

- (BJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 5 (BK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 10 (BL) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- (BM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 15 (BN) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- (BO) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 20 (BP) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperazin,
- 25 (BQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- (BR) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin,
- 30 (BS) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,

(BT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,

5 (BU) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,

(BV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

10

(BW) 1-[N2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

15

(BX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(BY) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

20

(BZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

25

(CA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

30

(CB) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(CC) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(CD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,

(CE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin,

(CF) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,

(CG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,

(CH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pyrrolidiny)-piperidin,

(CI) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin und

(CJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin, und

(b) mindestens ein Äquivalent einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure, wobei der Wirkstoff mittels der Säure in das entsprechende Salz übergeführt wird und in anionischer Form gelöst vorliegt.

In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform sind die Verbindungen

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,

enthalten.

Zur Solubilisierung der nur wenig wasserlöslichen Wirkstoffbasen werden diese mit einer mindestens äquimolaren Menge, vorzugsweise mit 1.2 bis 2 Äquivalenten, besonders bevorzugt mit 1.6 bis 1.9 Äquivalenten, einer Säure *in situ* zu dem entsprechenden Säureadditionssalz umgesetzt. In einer ganz besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird der Wirkstoff mit 1.75 Äquivalenten einer Säure umgesetzt.

Auf diese Weise lassen sich selbst hochkonzentrierte Lösungen realisieren, deren Anwendbarkeit im Sinne einer nasalen Gabe jedoch dadurch Grenzen gesetzt sind, dass die mit der Konzentration zunehmende Viskosität ein Versprühen als feiner Sprühnebel mit einer geeigneten Sprühgeometrie (Kegel = "plume") bzw. mit einer geeigneten Teilchengröße erschwert bis unmöglich macht. Geeignete anorganische und organische physiologisch verträgliche Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure oder Bernsteinsäure.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass das molare Verhältnis von Wirkstoffbase zur solubilisierenden Säure die Mischbarkeit der schwach sauren Wirkstofflösung mit physiologischen Körperflüssigkeiten wie Plasma oder Nasen-Mucus beeinflusst, dergestalt, dass die Wirksubstanz im physiologischen, neutralen pH-Bereich länger bzw. in höherer Konzentration in Lösung bleibt je höher der molare Überschuss an solubilisierender Säure ist. Eine längere Verweilzeit des Wirkstoffs in gelöster Form auf der Nasenschleimhaut sollte demnach zu einer höheren Resorptionsrate und höheren systemischen Verfügbarkeit führen.

Eine weitere erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann daher auch ein physiologisch verträgliches Salz der vorstehend genannten Wirkstoffe der Gruppe (A) bis (CJ) in einer wässrigen Lösung der voranstehend genannten Konzentrationen

enthalten, der 0.2 bis 1 Äquivalente, bevorzugt 0.6 bis 0.9 Äquivalente, der entsprechenden Säure zugesetzt werden.

Eine besonders bevorzugte Ausführung enthält Salzsäure als solubilisierende Säure in einem Überschuss von 0.75 Moläquivalenten bezogen auf die eingesetzte Wirkstoff-
5 base.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die nasale Applikation enthält zusätzlich einen oder mehrere "absorption enhancer" wie z.B. Caprylocaproyl-macrogolglycerid (LabrasolTM) oder Lysolecithin in
10 einer Konzentration von 0.1% bis 5% g/v, vorzugsweise im Bereich 0.5% bis 3% g/v. Diese absorption enhancer erhöhen die Permeabilität der Mucosa, woraus letztlich eine höhere systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffs resultiert.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die nasale Applikation enthält zusätzlich ein gelbildendes Agens wie z.B. Hydroxypropylmethyl-cellulose, Polymere der Acrylsäure (z.B. Carbopol 934) oder Xanthan in einer Konzentration von 0.05% bis 1% g/v, vorzugsweise im Bereich 0.1% bis 0.5% g/v. Diese erhöhen die Viskosität und damit die Verweilzeit der nasal applizierten Zubereitung durch eine Modulation des Clearing Mechanismus' der
20 Nasenschleimhaut.

Eine weitere Ausführungsform der nasalen Zubereitung enthält zusätzlich ein liposomenbildendes Phospholipid, z.B. Sojalecithin S 100, in einer Konzentration von 2% bis 10% g/v, vorzugsweise im Bereich von 3% bis 8% g/v, gegebenenfalls
25 zusätzlich enthaltend eine geringe Menge eines Phospholipid-Hydrolyseprodukts, z.B. Lysolecithin, in einer Konzentration von 0.5% bis 1% g/v. Die Liposomen-basierte Formulierung zeigt eine höhere Permeationsrate durch die Mucosa und damit eine höhere systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffs.

Weiterhin können den vorstehend genannten erfindungsgemäßen Ausführungsformen optional ein oder mehrere Isotonantien zugesetzt werden, beispielsweise Natriumchlorid in Konzentrationen von 0.3% bis 3% g/v, Mannitol in Konzentrationen von 1.5% bis 15% g/v, Lactose in Konzentrationen von 3% bis 20% g/v oder Xylitol in Konzentrationen von 1.5% bis 15% g/v.
30

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden vorzugsweise als Einzeldosen konfektioniert und appliziert, so dass auf eine als nachteilig erkannte Konservierung verzichtet werden kann. Zudem wird dadurch keine Zersetzung der sauerstoffempfindlichen Zubereitung provoziert bzw. die Notwendigkeit der Deklaration einer nur relativ kurzen Anbruchshaltbarkeit vermieden. Darüber hinaus erfordert die Indikation Migräne keine regelmäßige oder Daueranwendung, die eine Konfektionierung in einem Mehrdosis-Behältnis rechtfertigen würde; stattdessen wird das Arzneimittel nur im (akuten) Bedarfsfall angewandt. Der Patient kann entsprechend der individuellen Ausprägung der Migräne, z.B. Anfallshäufigkeit, Auslösefaktoren, etc. und seinen individuellen Gewohnheiten mit einem Einzeldosispräparat die Anwendung jederzeit bequem selbst vornehmen, wobei diese „Notfall-Medikation“ in Kleidungsstücken, Taschen, im Auto, etc. mehrfach vorgehalten werden kann. Als geeignetes Primärpackmittel kommt z.B. ein kommerziell verfügbares und bewährtes Einzeldosis-System der Firma Pfeiffer, Radolfzell (UDS = unit dose system) in Frage.

Besondere Anforderungen stellt die ausgeprägte Sauerstoffempfindlichkeit der Wirkstoff-Lösung an die Herstellung und Abfüllung. Auf einen antioxidativen Zusatz; z.B. Natriummetabisulfit oder Propylgallat etc. sollte aus Verträglichkeitsgründen, z.B. um allergische Reaktionen zu vermeiden, verzichtet werden. Stattdessen kann die Lösung bei der Herstellung mit einem Schutzgas, z.B. Stickstoff oder Argon oder einer Kombination, submers bzw. oberflächen-begast werden. Ebenso kann bei der Abfüllung das Primärbehältnis vor- und nachbegast werden. Im Hinblick auf die Möglichkeit der Produktion großer Stückzahlen kann ein der konventionellen Ampullenbefüllung ähnliches Equipment eingesetzt werden, wobei der effizienten Schutzbegasung mit einem der oben genannten Inertgase und der Qualität und Positionierung des Verschlusses des Primärbehältnisses, z.B. eines Gummistopfens, eine besondere Bedeutung zukommen, um den Restsauerstoffgehalt im Primärbehältnis auf Werte unter 1%, vorzugsweise unter 0.5%, zu bringen.

Wie sich in Echtzeit-Lagerversuchen zeigte, reichen selbst die vorbeschriebenen Maßnahmen jedoch für einen dauerhaften Oxidationsschutz über die gesamte Produktlebenszeit nicht aus.

Insofern ist ein weiterer Teilaspekt der vorliegenden Erfindung die Identifizierung einer Sekundärverpackung, die diesen Langzeit-Schutz gewährleistet. Geeignet sind Beutel- bzw. Schlauchbeutelverpackungen aus Aluminium bzw. metallisierten Folien, wenn diese unter Schutzgasatmosphäre mit dem Primärpackmittel (z.B. UDS) befüllt und verschweißt werden. Eine weitere Alternative stellt die Verpackung in Transparent-Folien dar, sofern durch Mitverpackung von Sauerstoff-Fängern/"oxygen absorbers" (z.B. solche, die pulverisiertes elementares Eisen oder Eisenoxid beinhalten, das den Sauerstoff unter Bildung von Eisenoxid in verschiedenen Oxidationsstufen des Eisens absorbiert) auch mit Transparent-Folien ein ausreichender Langzeitschutz realisiert werden kann.

Ein zweiter erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung einer der voranstehend genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen, umfassend die Schritte

- (a) Auflösen von 2 bis 25% g/v, bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung, eines Wirkstoffs ausgewählt aus der Gruppe (A) bis (CJ) gemäß Anspruch 1 in einer wäßrigen Lösung, umfassend mindestens ein Äquivalent einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure oder
- (b) Auflösen eines Salzes eines Wirkstoffs ausgewählt aus der Gruppe (A) bis (CJ) gemäß Anspruch 1, gebildet mit einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure, in Wasser in einer Menge, so dass der Wirkstoffgehalt der Zusammensetzung bezogen auf den Wirkstoff 2% bis 25% g/v beträgt, und gegebenenfalls
- (c) Zusatz von überschüssiger physiologisch verträglicher, solubilisierender Säure und
- (d) optional Zusatz eines oder mehrerer Hilfsstoffe, ausgewählt aus absorption enhancern, gelbildenden Agentien und liposomenbildenden Phospholipiden sowie

5

- (e) gegebenenfalls Verpackung der so erhaltenen Lösung unter Schutzgas als Einzeldosen in Primärpackmitteln, wobei die Primärpackmittel in eine Sekundärverpackung, ausgeführt als Beutel- oder Schlauchbeutelverpackung aus Aluminium, metallisierter Folie oder Transparent-Folie, unter Schutzgasatmosphäre, gegebenenfalls zusammen mit einem Sauerstoff-Fänger, eingebracht sind.

Experimentelle Daten

(1) Stabilität

5 Stabilitätsprüfung höher konzentrierter erfindungsgemäßer Nasalspray-Lösungen:

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass die oxidative Zersetzung des nachstehend aufgeführten Wirkstoffs

- 10 (A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

in Form des Hydrochlorids in wäßriger Lösung über einen langen Zeitraum praktisch unverändert ist bzw. nur wenig zunimmt. Die zum Teil (insbesondere bei 40°C) hohe

- 15 Gesamtzersetzung beruht auf Hydrolyse.

Der in der Tabelle 1 angegebene Gehalt an Wirkstoff (A) bezieht sich jeweils auf die ursprünglich eingewogene freie Base.

Tabelle 1:

Wirkstoff-Konzentration			15 %	20 %	30 %
Lagerzeit	Lager-temp:	Prüfpunkte			
Anfangswert		Gehalt an Wirkstoff (A)	148,6mg/ml	197,9mg/ml	269mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,59%	0,56%	0,56%
		Gesamt-Zersetzung	1,23%	1,27%	1,20%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,3%	0,3%	0,9%
6-Wochen-Wert	25°C	Gehalt an Wirkstoff (A)	148,1mg/ml	198,7mg/ml	264mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,72%	0,54%	0,62%
		Gesamt-Zersetzung	1,60%	1,09%	1,19%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,3%	0,2%	0,4%
	40°C	Gehalt an Wirkstoff (A)	142,3mg/ml	192,1mg/ml	260mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,52%	0,55%	0,58%
		Gesamt-Zersetzung	4,46%	3,97%	3,95%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,3%	0,6%	0,4%
3-Monats-Wert	25°C	Gehalt an Wirkstoff (A)	147,7mg/ml	202,8mg/ml	270mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,64%	0,53%	0,60%
		Gesamt-Zersetzung	1,69%	1,50%	1,48%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,4%	0,3%	0,3%
	40°C	Gehalt an Wirkstoff (A)	139,4mg/ml	191,4mg/ml	260mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,55%	0,47%	0,59%
		Gesamt-Zersetzung	8,22%	8,23%	7,81%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,4%	0,6%	0,3%
6-Monats-Wert	25°C	Gehalt an Wirkstoff (A)	147,7mg/ml	201,8mg/ml	273mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,82%	0,77%	0,91%
		Gesamt-Zersetzung	2,07%	1,99%	2,04%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,7%	0,4%	0,4%
	40°C	Gehalt an Wirkstoff (A)	131,7mg/ml	182,8mg/ml	246mg/ml
		Zersetzung durch Oxidation	0,78%	0,74%	0,84%
		Gesamt-Zersetzung	15,33%	14,61%	13,36%
		Sauerstoffgehalt im Alu-Beutel	0,4%	0,5%	0,4%

(2) Pharmakokinetik

5

Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die absolute Bioverfügbarkeit verschiedener erfindungsgemäßer Formulierungen von 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

nach intranasaler Gabe am Cynomolgus-Affen aus AUC Daten, normiert auf 1.0 mg/kg Körpergewicht.

Tabelle 2:

5

Formulierung	abs. Bioverfügbarkeit [%]
wässrige Lösung, 1 Moläquivalent HCl	4.8%
wässrige Lösung, 1.75 Moläquivalente HCl, mit Labrasol (1.5%)	7.2%
wässrige Lösung, 1.75 Moläquivalent HCl, mit Labrasol (3%)	8.2%
wässrige Lösung, 1.75 Moläquivalente HCl	7.8%
Liposomen-Formulierung (5% Lipoid S100, 1% Lysolecithin, 1.75 Moläquivalente HCl)	13.2%

(3) Beispiele

10 Beispiel 1: wässrige Lösung; 10% Wirkstoff; 1.75 Moläquivalente HCl

BIBN 4096	10	mg
1N HCl	20.45	mg
Mannitol	5	mg
15 Wasser	ad	0.1 ml

Durchführung:

Die berechnete Menge Salzsäure wird in Wasser gegeben, der Wirkstoff unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die
 20 Lösung mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

Beispiel 2: wässrige Lösung; 25% Wirkstoff; 1.75 Moläquivalente HCl

	BIBN 4096	25	mg
	1N HCl	51.12	mg
5	Mannitol	5	mg
	Wasser	ad	0.1 ml

Durchführung:

Die berechnete Menge Salzsäure wird in Wasser gegeben, der Wirkstoff unter Rühren
10 und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die
Lösung mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

Beispiel 3: wässrige Lösung; 20 % Wirkstoff, 1,5 % Labrasol;
1.75 Moläquivalente HCl

15	BIBN 4096	20	mg
	1N HCl	40.9	mg
	Labrasol	1.5	mg
	Mannitol	5	mg
20	Wasser	ad	0.1 ml

Durchführung:

Die berechnete Menge Salzsäure wird in Wasser gegeben, der Wirkstoff unter Rühren
und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol und das Labrasol
25 werden zugegeben und die Lösung mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

Beispiel 4: wässrige Lösung; 10% Wirkstoff, 3 % Labrasol; 1.75 Moläquivalente HCl

	BIBN 4096 BS	10	mg
30	1N HCl	20.45	mg
	Labrasol	3	mg
	Mannitol	5	mg
	Wasser	ad	0.1 ml

Durchführung:

Die berechnete Menge Salzsäure wird in Wasser gegeben, der Wirkstoff unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol und das Labrasol werden zugegeben und die Lösung mit Wasser mit Wasser auf das Endvolumen
5 aufgefüllt.

Beispiel 5: Liposomen; 5% Wirkstoff; 1.75 Moläquivalente HCl

	BIBN 4096	5 mg
10	1N HCl	10.2 mg
	Sojalecithin (Lipoid S 100)	5 mg
	Mannitol	4.5 mg
	Wasser	ad 0.1 ml

15 Durchführung:

Die berechnete Menge Salzsäure wird in Wasser gegeben, der Wirkstoff unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben, das Sojalecithin wird zugegeben. Nach Prädispergierung, z.B. mit einem Ultra-Turrax werden mittels Hochdruckhomogenisator mit bestimmter Zyklenzahl und bestimmtem
20 Druck Liposomen erzeugt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung für die nasale Applikation in Form einer wäßrigen Lösung, umfassend

5

(a) 2% bis 25% g/v eines Wirkstoffs, ausgewählt aus der Gruppe (A) bis (G) bestehend aus

10

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

15

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

20

(C) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(D) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,

25

(E) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(F) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

30

(G) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (H) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 5 (I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- 10 (K) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (L) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(tri-fluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidin-yl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 15 (M) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 20 (N) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 25 (O) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- 30 (Q) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- 5
- (R) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin,
- (S) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- 10 (T) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (U) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin,
- 15 (V) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (W) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperidinyl)carbonyl]-piperazin,
- 20 (X) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)-carbonyl]-piperazin,
- 25 (Y) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]-phenyl]-piperazin,
- 30 (Z) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin,

- (AA) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (AB) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (AG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (AH) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (AI) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

- (AJ) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-
chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- 5 (AK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothia-
diazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-
piperidin,
- (AL) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-
3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)carbonyl]-
10 piperidin,
- (AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- 15 (AN) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-
1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-
piperazin,
- (AO) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-bromphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-
1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperi-
20 danyl)-piperidin,
- (AP) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-
1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-
25 piperidin,
- (AQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-
2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-
piperidinyl)-piperidin,
- 30 (AR) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-
2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-
methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

- (AS) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 5 (AT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperazin,
- 10 (AU) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin,
- (AV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidiny]-piperidin,
- 15 (AW) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 20 (AX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (AY) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 25 (AZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- 30 (BA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,

- (BB) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin,
- 5 (BC) 1-[N⁶-Acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridiny)-piperazin,
- (BD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin,
- 10 (BE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BF) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 15 (BG) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonylmethyl)-4-piperidiny]-piperidin,
- 20 (BH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidiny)-piperidin,
- (BI) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidiny)-piperidin,
- 25 (BJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidiny)-piperidin,
- 30 (BK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,

- (BL) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- 5 (BM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (BN) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- 10 (BO) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- 15 (BP) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (BQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,
- 20 (BR) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin,
- 25 (BS) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (BT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,
- 30 (BU) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,

(BV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

5 (BW) 1-[N2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

10 (BX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(BY) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

15 (BZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

20 (CA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

25 (CB) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(CC) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

30 (CD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(CE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin,

5 (CF) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin,

(CG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperidin,

10

(CH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pyrrolidiny)-piperidin,

15 (CI) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepiny)-piperidin und

(CJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidiny)-piperazin, und

20

(b) mindestens ein Äquivalent einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure, wobei der Wirkstoff mittels der Säure in das entsprechende Salz übergeführt wird und in anionischer Form gelöst vorliegt.

25

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, umfassend in wässriger Lösung 10 bis 20 Gew.% eines Wirkstoffs aus der Gruppe (A) bis (CJ).

30 3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, umfassend in wässriger Lösung 1.2 bis 2 Äquivalente einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, umfassend in wässriger Lösung 1.6 bis 1.9 Äquivalente einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure.
- 5 5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendete physiologisch verträgliche, solubilisierende Säure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Bernsteinsäure.
- 10 6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendete physiologisch verträgliche, solubilisierende Säure Salzsäure ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, zusätzlich
15 enthaltend einen oder mehrere "absorption enhancer" in einer Konzentration von 0.1% bis 5% g/v.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, zusätzlich enthaltend ein gelbildendes Agens in einer Konzentration von 0.05% bis 1% g/v zur
20 Erhöhung der Viskosität.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, zusätzlich enthaltend ein liposomenbildendes Phospholipid in einer Konzentration von 2% bis 10% g/v und gegebenenfalls zusätzlich ein Hydrolyseprodukt eines liposomenbildenden
25 Phospholipids in einer Konzentration von 0.5% bis 1% g/v.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, abgefüllt unter Schutzgas als Einzeldosen in Primärpackmitteln, wobei die Primärpackmittel in eine Sekundärverpackung, ausgeführt als Beutel- oder
30 Schlauchbeutelverpackung aus Aluminium, metallisierter Folie oder Transparent-Folie, unter Schutzgasatmosphäre, gegebenenfalls zusammen mit einem Sauerstoff-Fänger, eingebracht sind.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff

1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin oder

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidiny)-piperidin ist.

12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, umfassend die Schritte

(a) Auflösen von 2 bis 25% g/v, bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung, eines Wirkstoffs ausgewählt aus der Gruppe (A) bis (CJ) gemäß Anspruch 1 in einer wässrigen Lösung, umfassend mindestens ein Äquivalent einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure oder

(b) Auflösen eines Salzes eines Wirkstoffs ausgewählt aus der Gruppe (A) bis (CJ) gemäß Anspruch 1, gebildet mit einer physiologisch verträglichen, solubilisierenden Säure, in Wasser in einer Menge, so dass der Wirkstoffgehalt der Zusammensetzung bezogen auf den Wirkstoff 2% bis 25% g/v beträgt, und gegebenenfalls

(c) Zusatz von überschüssiger physiologisch verträglicher, solubilisierender Säure und

(d) optional Zusatz eines oder mehrerer Hilfsstoffe, ausgewählt aus absorption enhancern, gelbildenden Agentien und liposomenbildenden Phospholipiden sowie

(e) gegebenenfalls Verpackung der so erhaltenen Lösung unter Schutzgas als Einzeldosen in Primärpackmitteln, wobei die Primärpackmittel in eine Sekundärverpackung, ausgeführt als Beutel- oder Schlauchbeutel-

- 44 -

verpackung aus Aluminium, metallisierter Folie oder Transparent-Folie, unter Schutzgasatmosphäre, gegebenenfalls zusammen mit einem Sauerstoff-Fänger, eingebracht sind.